

## ARTÍCULOS DE REVISIÓN

## Exposición ocupacional y ambiental al arsénico. Actualización bibliográfica para investigación científica

Occupational and environmental exposure to arsenic.  
Bibliographical update for research

*El arsénico nos despierta sensaciones extrañas:  
está al acecho sobre nosotros listo para, sin levantar  
sospechas, entrar a nuestro cuerpo con los alimentos,  
con el agua, con el aire...*

Karl Vogel 1928

Augusto V. Ramírez<sup>1</sup>

<sup>1</sup> American College of Occupational and Environmental Medicine.

### Resumen

El arsénico (As) es un metaloide presente en minerales complejos que contienen cobre, plomo y otros; en el trabajador causa arsenicismo ocupacional y la principal exposición ocurre en metalurgia del cobre. Sus compuestos trivalentes tienen tendencia acumulativa e ingresan por las vías respiratoria, digestiva o cutánea y se transforman en los ácidos dimetilarsínico y metilarsónico. En la mitocondria, con el azufre de los grupos mercapto forma enlaces covalentes y desacopla la fosforilación oxidativa, sugiriendo una acción inhibitoria no hidrolítica a ese nivel. Es cancerígeno para varios órganos. Se excreta por orina, heces y piel. Los peces y mariscos contienen arsénico orgánico. En sujetos no expuestos, dependiendo de la dieta, el As inorgánico en orina es < 5 ug/L. El índice de exposición biológica para trabajadores medido al final de la semana laboral es 35 µg/g creatinina y el valor límite umbral para ambientes de trabajo es 0,01mg/m<sup>3</sup>. La arsina es el compuesto arsenical más tóxico. El arsénico contenido en el agua de ciertas regiones produce la enfermedad ambiental llamada hidroarsenicismo crónico regional endémico.

**Palabras clave:** Arsénico, exposición profesional y ambiental, toxicología, tratamiento, bibliografía.

### Abstract

Arsenic is a metalloid present in ores containing copper and causes a severe occupational disease. The main occupational exposure occurs in copper metallurgy. It enters the human body by the respiratory, digestive and skin tracts. It is transformed into dimethylarsinic and methylarsonic acids that are excreted by urine, feces or skin. Its trivalent compounds are cumulative and might cause cancer in several organs. Arsenic binds with a covalent link to mercapto sulfur groups and it uncouples oxidative phosphorylation, suggesting a non-hydrolytic inhibitory action in mitochondria. Some fish and shellfish contain high amounts of organic arsenic. In subjects unexposed, in agreement to the diet inorganic arsenic is <5 ug/g creatinine. The biologic exposure index in workers is 35 ug/g creatinine measured at the end of a work week. The threshold level value in work environment is 0.01mg/m<sup>3</sup>. Arsine is the most toxic arsenical compound. Endemic regional hydroarsenicism is an environmental disease caused by water arsenic contents in some regions.

**Keywords:** Arsenic, occupational and environmental exposure, toxicology, treatment, bibliography.

## INTRODUCCIÓN

El arsénico, As y número atómico 33, es un elemento de color gris plateado brillante, quebradizo, amorfo. Sus compuestos tienen conductividad baja; por eso se comporta como metal o como no metal y de ahí su denominación de metaloide. Al combinarse con oxígeno, cloro o azufre forma compuestos inorgánicos, y orgánicos al hacerlo con carbón o hidrógeno <sup>(1,3)</sup>. Se oxida fácilmente en contacto con el aire húmedo y produce trióxido. Siempre se le descubre como impureza de otros metales, cobre, plomo, cinc u oro y es raro hallarlo puro en la naturaleza. Es muy tóxico, aunque algunas de sus formas orgánicas intervienen en los procesos metabólicos de varias especies <sup>(4,5)</sup>. Su nombre deriva del griego *arsenikos*, que significa 'potente'.

Se le conoce desde antiguo. Aristóteles c.500 AC fue el primero en mencionarlo. Mil años después, Olym-piodorus de Tebas aísla el trióxido de arsénico. Agrícola, en su tratado *De Re Metallica*, 1 556, escribió sobre lo dañino del entonces llamado 'cobalto arsenical', reconociendo ya relación entre la enfermedad y la manipulación del As por los fundidores. En el siglo XIX y hasta c.1940, el arsénico fue prescrito como amebicida, antisoriásico (licor de Fowler) y 'tónico'. En 1888, Hutchinson detalla el riesgo carcinógeno para piel. En 1901, Erlich descubre el 'compuesto 606' (*Salvarsan o Arsfenamina*) y luego el Neosalvarsan ('compuesto 914') para el tratamiento de la sífilis. Parece ser que Napoleón Bonaparte al morir estaba siendo tratado o habría sido envenenado con arsénico. Cerca a la Primera Guerra Mundial se introduce la lewisita (2-clorovinil dicloroarsina) como un potente gas vesicante e incapacitante para uso bélico, pero no se le emplea en la Gran Guerra porque la humedad del ambiente europeo lo neutraliza. Sin embargo, ya se había desarrollado el antídoto British Anti-Lewisita (BAL), 2, 3-dimercaptopropanol <sup>(1,3,6-9)</sup>.

En el siglo pasado. Frost y Mcken-sie proponen el esquema del ciclo bio-

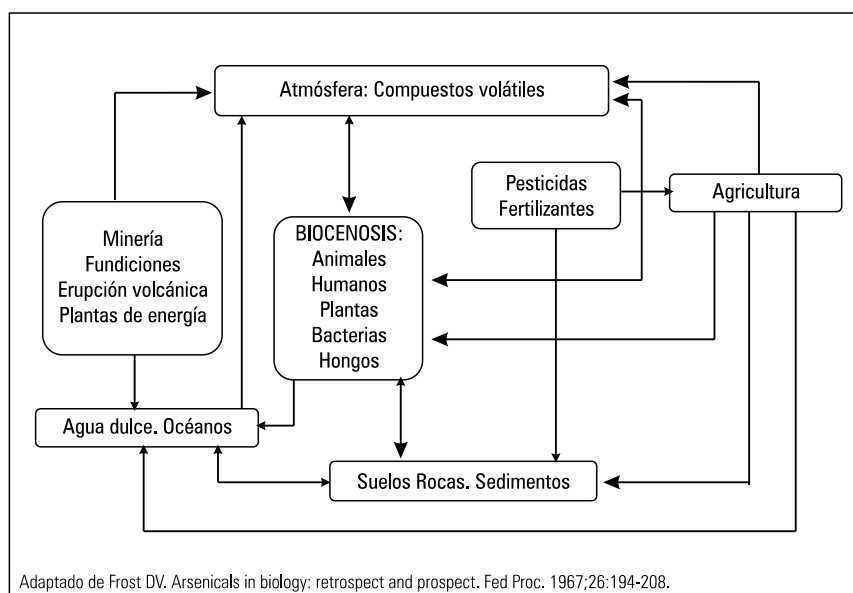


Figura 1. Ciclo del arsénico.

geoquímico del arsénico (migración fuente-suelo-aire-planta-animal-hombre) semejante a los ciclos de otros elementos, C, O<sub>2</sub>, N y S <sup>(7)</sup> (figura 1).

Su toxicidad depende de la forma química; así, del arsénico inorgánico (iAs) la forma trivalente (iAs<sup>3+</sup>) es más tóxica que la pentavalente (iAs<sup>5+</sup>) y ambas más que sus compuestos metilados: el ácido monometilarsónico (MMA) y el ácido dimetilarsínico (DMA). Los arsenicales orgánicos arsenobetaina, arsenocolina y arsenoazúcares son considerados no tóxicos <sup>(1-4)</sup> (figura 2).

El iAs está presente en la minero-metalurgia de varios elementos. Entre los usos más frecuentes se halla la fabricación de semiconductores, diodos láser y LED; la fabricación de municiones; en ganadería como baño para ovejas y en agricultura como deforestador, herbicida o pesticida; también, en medicina homeopática y en otras muchas actividades humanas. Por sus propiedades letales se recurre a él con fines suicidas u homicidas. En el humano se ha descrito cierto mecanismo de tolerancia, quizá porque a pesar de ser muy tóxico es esencial para su fisiología, pues a niveles de 0,00001% es necesario para el crecimiento y para mantener la salud del sistema nervioso.

Algunos organismos se han adaptado al iAs transformándolo en compuestos arsenicales orgánicos (oAs) <sup>(1,3,4,7-9)</sup>.

La exposición al As ambiental es, en gran medida, involuntaria y debe ser vista desde una perspectiva diferente a la ocupacional. Sin embargo, cuando se evalúa exposición laboral, el As que ingresa desde fuentes ambientales contribuye a la carga total en el trabajador y por tanto incide en su cuantificación. La mayor emisión industrial de iAs procede de fundiciones y refineras, de plantas de energía movidas por combustibles fósiles o por energía geotérmica, todas ellas fuentes antropogénicas y las mayores contaminadoras de aire, agua y suelos. Los detergentes domésticos contribuyen a la masa de arsénico en ríos y lagos cuyas aguas, en general, contienen entre 1 y 73 ppm, As que al llegar al mar precipita o es adsorbido por las arcillas. En aguas subterráneas se le detecta en montos > 50 ppm. Su concentración ambiental en zonas no industriales y alejadas del tráfico llega hasta 0,02 µg/m<sup>3</sup>. El carbón combustible puede contener hasta 1 500 mg As/kg. Algunas zonas agrícolas o mineras presentan suelos con niveles elevados de As debido a aplicaciones de plaguicidas y a la metalurgia del cobre.

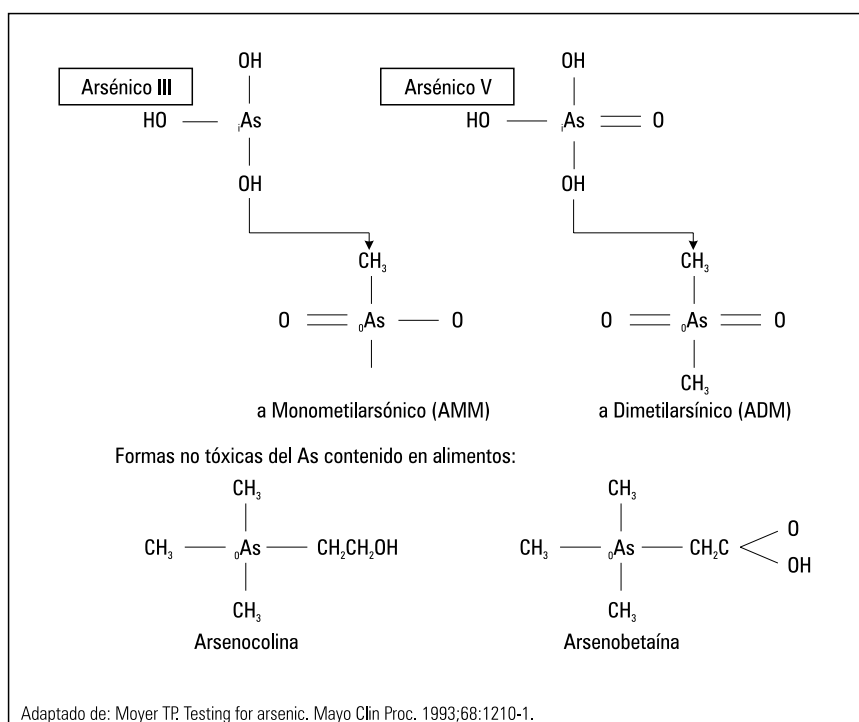


Figura 2. Estructura de las formas inorgánicas y orgánicas del arsénico.

Esta ubicua y amplia distribución geográfica condiciona que el arsénico esté presente en todos los seres vivos. Los peces marinos contienen hasta 90 ppm, los de agua dulce 20 o 30. En el hombre, y en animales terrestres, la cantidad total del tóxico se acerca a 10 mg, pero varía con la edad, estilo de vida y tipo de trabajo. Ingresa a nuestra dieta con los alimentos provenientes del mar, pescado, mariscos y crustáceos comestibles. Tabaco, vino y cerveza contaminados contribuyen a la ingesta de hasta 100 µg/día de iAs<sup>(2,4,10-21)</sup>.

La arsina, hidrógeno arseniurado, es un gas mortal resultante de la reacción del agua sobre ciertos metales que contienen residuos de iAs. Se libera en forma accidental en fundiciones y refinerías metálicas y hoy recupera importancia porque la industria de semiconductores está reemplazando el silicio por arseniuro de galio en la fabricación de transistores y diodos laser<sup>(22)</sup>.

De otro lado, los pobladores de algunas zonas de los andes australes de Sudamérica, y otras de Asia, Norteamérica e India, además en algunas zo-

nas del Perú<sup>(23)</sup>, ingieren As proveniente del agua de bebida, lo que constituye un problema actual de salud pública pues causa, en esas poblaciones, la enfermedad ambiental llamada hidroarsenicismo crónico regional endémico (HACRE) y, es más, en algunas de estas áreas endémicas se describe otra enfermedad ambiental, *blackfoot*<sup>(2,3,24)</sup>. En fin, el arsénico siempre está presente en nuestra vida diaria. Interviene en los procesos metabólicos de varias especies, entre ellas el *H. sapiens*; otras se biodetoxifican transformándolo en arsenobetaina y arsenocolina<sup>(1-4)</sup> y algunas bacterias lo usan para obtener energía en condiciones anóxicas mediante quimiosíntesis, proceso análogo a la fotosíntesis<sup>(10)</sup>.

Sobre el arsénico pesan más de mil años de mala reputación como tóxico mortal y veneno potente; está en todas partes y en todos los tejidos vivos. Siendo así, es válido preguntarnos ¿La vida humana ha sido alterada por el arsénico? ¿Afecta al trabajador cuando labora expuesto a él? Y, en general, si tiene efectos nocivos ¿Cuáles son?

Indudablemente para responder estas preguntas se necesita mayor comprensión y estudio de las propiedades tóxicas y biogeoquímicas de este elemento.

Desarrollamos aquí parte importante de esas particularidades.

## EXPOSICIÓN OCUPACIONAL

Luego de un período relativamente prolongado de exposición laboral, el arsénico puede producir intoxicación crónica que suele ser de difícil diagnóstico aún conociendo la fuente. En general, las manifestaciones tóxicas se inician al primer contacto con el arsénico y el síntoma inicial es irritación de piel y mucosas debidas al ácido arsenioso que resulta de la unión del As con el agua de los tejidos. Si la inflamación se hace crónica puede degenerar en cáncer, con la particularidad de aparecer varios años después de haber cesado la exposición. También produce deterioro, funcional o maligno, en otros órganos: corazón, pulmón, riñón, hígado, sangre e inclusive consigue atravesar las barreras hematoencefálica y placentaria<sup>(1-4,25-30)</sup>.

## TOXICOCINÉTICA

### Absorción

En exposición ocupacional la inhalación es la vía de ingreso más importante del As y sus compuestos, máxime en el caso de la arsina. Por esta vía su absorción está condicionada por el tamaño de las partículas, por su solubilidad y por la forma química del compuesto. En el aire del ambiente laboral metalúrgico predomina el iAs<sup>+3</sup> en forma de partículas y su inhalación sigue las pautas de los aerodispersoides: las partículas más grandes se depositan en el tracto respiratorio superior y desde allí pueden ser removidas por las vibras o por el moco hacia el exterior o al tubo digestivo y en este, dependiendo de su solubilidad, se absorben bien. En el pulmón, las partículas menores de 7 µm se absorben entre 75 y 85%<sup>(1-4,17)</sup>.

El  $iAs^{3+}$  es más soluble en lípidos; el  $iAs^{5+}$  se absorbe mejor por el intestino y la absorción de ambos a lo largo de la vía digestiva, disueltos en agua, llega a 95% (17,31).

Por piel, los arsenicales húmedos se absorben bien; secos, su absorción solo alcanza 2% (32).

### Distribución

Luego de absorbido, el arsénico llega a la sangre y se une a las globulinas. Su posdistribución dentro de las primeras 24 horas lo lleva, entre otros órganos, a hígado, pulmón, riñón y bazo, donde al acoplarse a los grupos sulfhidrido de las proteínas se acumula. En el tejido óseo compite con el fósforo, lo desplaza y puede permanecer allí durante años. Una pequeña cantidad atraviesa las barreras hematoencefálica y placentaria (29,30). Dentro de las siguientes 30 horas, se deposita en cabello y uñas. Los niveles de As en secciones de pelo indican el tiempo transcurrido desde el inicio de la exposición (1-4,32).

### Excreción

La vida media del  $iAs$  'circulante' es de 6 horas. La de sus metabolitos es 7,4 para el MMA y 5,6 para DMA. Los porcentajes de excreción renal son para el DMA de 50 a 70%, para el MMA de 15 a 20% y alrededor del 20% se excreta sin metilar (33).

### TOXICODINAMIA

La toxicidad de los compuestos arsenicales es compleja y depende de la vía de ingreso, de su valencia y de su forma química. El  $iAs$  es el responsable de la intoxicación en el humano y la arsina es el compuesto más tóxico (4,22,34).

### Mecanismo bioquímico de acción

El arsénico actúa formando enlaces covalentes con el átomo de azufre de los grupos sulfhidrotiol, reacción importante porque condiciona que el  $iAs$  ingrese a las reacciones bioquímicas solamente en presencia de agua; de esta

manera sus compuestos sólidos inorgánicos no podrán actuar en el organismo hasta no ser reducidos. El  $iAs^{3+}$  ingresa al sistema piruvato-oxidasa ligándose a los grupos sulfhidrido de la proteína, de lo que resulta un complejo anular muy estable. El mecanismo de acción tóxica del  $iAs^{5+}$  no está plenamente dilucidado; se acepta que previamente es reducido a formas trivalentes (1,4,34).

Además, el  $iAs$  compite con el fosfato inorgánico en las reacciones de fosforilación, produciendo ésteres inestables. Otros estudios muestran que desacopla la fosforilación oxidativa compitiendo con el fósforo en uno de los pasos de conservación de energía de la reacción. Se ha sugerido también su acción inhibitoria no hidrolítica en la mitocondria ligada a funciones energéticas (1,4,35).

### Biotransformación

La investigación actual demuestra que la biotransformación del arsénico y su capacidad de metilación varía y depende de su forma química, de la dosis, del tiempo de exposición, de una dieta rica en metionina y proteínas y de la especie expuesta. Aún no está bien establecida

toda la vía metabólica, pero se sabe que su metabolismo ocurre en el hígado con intervención de procesos secuenciales de metilación oxidativa. Así, la biotransformación del  $iAs^{3+}$  requiere de un primer paso de metilación para obtener ácido monometilarsónico, MMA, y luego en una segunda metilación se alcanza el ácido dimetilarsónico, DMA. La S-adenosinmetionina actuaría como donador de los grupos metilo y el glutatión, un tripéptido no proteínico, como principal agente reductor y detoxificador al donar electrones y transportar al As (4,33,34,36) (figura 3).

### CUADRO CLÍNICO

Dependiendo del tipo de compuesto, del tiempo e intensidad de la exposición entre los principales signos y síntomas del arsenicismo ocupacional se describe:

- En mucosas, piel y faneras: irritación, edema facial acompañado de melanos y descamación, líneas de Mees en uñas (1,3,14,15,25); hiperpigmentación de pezones, cicatrices de cuello y axilas o leucomelanodermias, que

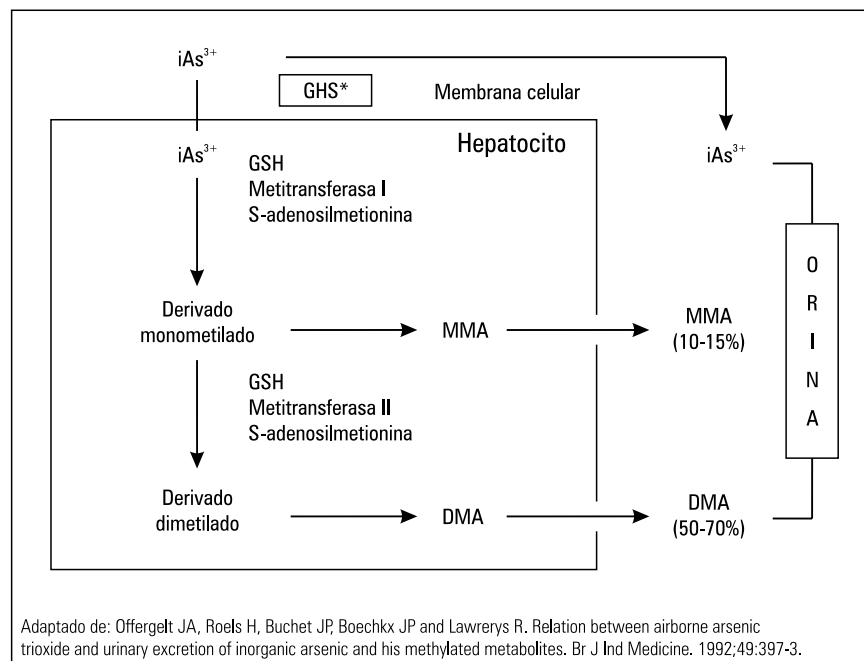


Figura 3. Biotransformación del arsénico inorgánico. GSH\* = Glutathion Sulfhidrotiol

progresan a hiperqueratosis palmo plantar o a enfermedad de Bowen y pueden terminar en carcinoma de piel <sup>(37-40,41)</sup>.

- En el sistema nervioso: neuritis periférica simétrica, neuropatía dolorosa en los segmentos distales de las extremidades, con parestesias e hipofunción motora <sup>(3,25)</sup>, encefalopatía, temblor y degeneración axonal <sup>(3, 26,42)</sup>.
- En el sistema gastrointestinal: anorexia, dispepsia, náuseas, vómitos y diarreas <sup>(1,17)</sup>. Ictericia, hepatomegalia, cirrosis, incremento de las transaminasas, hemangioendotelio-  
ma <sup>(3,32,43-45)</sup>.
- En el riñón: nefritis, cáncer <sup>(3,37,46)</sup>.
- En sangre y sistema cardiovascular: disminución en las tres series, punteado basófilo, cariorrexis <sup>(3,12,28)</sup>; compromiso miocárdico: ondas T anormales y prolongación del intervalo QT. Acrocianosis, acrodermatitis atrofante <sup>(25)</sup>.
- En pulmón: signos bronquíticos, patrón obstructivo en la espirometría; cáncer <sup>(12,13,43)</sup>.
- En el sistema muscular: miopatía, rabdomiólisis <sup>(25-27)</sup>.

## CÁNCER

La Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (IARC) <sup>(46)</sup> considera al arsénico dentro del Grupo I, es decir como un elemento de comprobado efecto cancerígeno para el hombre, pues la investigación ha demostrado muy fuerte asociación con cáncer de pulmón y que la intensidad de exposición es más importante que su duración <sup>(47-48)</sup>. Además, a mayor intensidad de exposición ocupacional se incrementa la mortalidad por otros cánceres en los sistemas linfático y hematopoyético <sup>(49)</sup>.

Se ha propuesto varias explicaciones al cáncer arsenical en el humano, pero no existe aún un modelo definido que exprese el porqué esta asociación;

parece ser que cada tejido tuviese su propia vulnerabilidad. Se acepta como probable mecanismo la interacción del As con los grupos sulfidrilo en las uniones del ADN, que lesionaría los factores enzimáticos de transcripción de las proteínas-de-reparación-del-ADN. Sin embargo, in vitro la mayoría de estas enzimas no son sensibles al arsénico, diferente a su comportamiento en los cultivos celulares donde, dependiendo de la dosis, hay disminución de la actividad de ligazón del ADN; esto indicaría inhibición en la reparación del ADN y sería un efecto indirecto, cocancerígeno, debido a cambios celulares causados por los grupos redox <sup>(50-52)</sup>.

El MMA y el DMA sí han demostrado acción cancerígena directa al causar escisiones en la cadena del ADN; mas, su potencial para inducir mutaciones puntuales es débil <sup>(46,51,52)</sup>.

Actualmente existe consenso en la acción del As como 'promotor de cánceres', por su capacidad cocarcinogénica. Pero, aún quedan interrogantes; por ejemplo, porqué los trabajadores metalúrgicos en la gran altura de los Andes expuestos concomitantemente al arsénico y a dosis altas de radiación ultravioleta, otro cancerígeno, no desarrollan cáncer de piel, mientras que trabajadores del llano con menor exposición a radiación UV sí lo desarrollan <sup>(14,15)</sup>.

## MUTAGÉNESIS. TERATOGENESIS

En animales se reconoce efectos teratogénicos, que se deberían a características individuales de las especies. En trabajadoras expuestas al iAs se describe ruptura cromosómica en los linfocitos y en mujeres con terapia arsenical presencia de micronúcleos, aneuploidía, aumento en la frecuencia de aberraciones cromosómicas y en los intercambios de cromátides, explicados por hipersensibilidad de la tubulina -una proteína de los cromátides y del huso mitótico- al arsénico <sup>(53-55)</sup>.

## CONTROL DEL AMBIENTE EN EXPOSICIÓN OCUPACIONAL

En salud ocupacional, el control del As en el ambiente de trabajo se hace recolectando las muestras en recipientes especiales provistos de filtros ad hoc y se analizan por espectrofotometría de absorción atómica <sup>(56)</sup>.

La Norma Técnica Peruana indica ser "norma en un estado de transición cuyo objeto es informar sobre las referencias normativas vigentes" <sup>(57)</sup>. La metodología para determinar contenido y valor TLV del iAs en el ambiente laboral, recomendado por organismos internacionales <sup>(56,60,61)</sup>, es:

- Agencia para Seguridad y Salud Ocupacional (OSHA) Límite Permisible de Exposición 2012: 0,01 mg de As/m<sup>3</sup> <sup>(60)</sup>.
- Conferencia Americana de Higienistas Industriales Gubernamentales (ACGIH) TLV 2012: 0,01 mg de As/m<sup>3</sup> de aire promedio ponderado en 8 horas/5d/semana de labor para el As y sus compuestos <sup>(61)</sup>.

## CONTROL BIOLÓGICO DEL TRABAJADOR EXPUESTO

El As en orina (As-U) y en sangre (As-S) son considerados como biomarcadores de exposición. El As-U es el procedimiento más fiable para manejar exposición ocupacional, aunque *sensu stricto* no diferencia a los compuestos arsenicales provenientes de la dieta ni a los atribuibles a exposición medioambiental. El análisis se hace en muestra de orina de 24 horas. El análisis de As en cabello, o en uñas, es utilizado como indicador de exposición no reciente porque sus métodos analíticos de cuantificación, técnicamente, son muy complejos como para aplicarlos rutinariamente en el control de expuestos y tampoco diferencian al arsénico proveniente del organismo del adherido a la superficie externa del pelo en su contacto con el ambiente. Así la cantidad de As en cabello deviene solo en un buen indicador de exposición antigua <sup>(45,62)</sup>.



## LABORATORIO

El método analítico validado para cuantificar As es la espectroscopia de absorción atómica con atomizador de grafito método OSHA ID 105 <sup>(60)</sup>.

### As en sangre

La vida media del As en sangre es 6 horas y la de sus metabolitos metilados varía entre 5 y 20; por eso, los niveles de arsénico en sangre no son indicadores fiables en exposición ocupacional, a menos que haya sido sobreaguda y en el mismo día <sup>(1-4,61-63)</sup>.

### As en orina

- **As inorgánico:** El  $iAs^{3+}$ , el  $iAs^{5+}$  y sus metabolitos MMA y DMA son detectados en orina durante las 24 horas posexposición. Su valor 'meta' se mantiene ap. 15 horas y comienza a declinar sustantivamente a las 20. El índice biológico de exposición (BEI) del iAs en el trabajador expuesto es  $< 35 \mu g/g$  creatinina en muestra de orina de 24 horas, tomada al finalizar la semana laboral. En no expuestos, su valor varía alrededor de  $5 \mu g/g$  creatinina <sup>(3,4,61)</sup>.
- **Arsénico orgánico:** La arsenobetaína y la arsenocolina son consumidos regularmente a partir de alimentos de origen marino (mariscos y peces, como el bacalao y similares). Su vida media aproximada es de 4 h. Se excretan completamente por orina entre 1 y 2 días sin formar metabolitos residuales. En sujetos normales con dieta baja en productos marinos, el valor del oAs es  $< 5 \mu g/24 h$ , pero luego de ingerir productos marinos puede llegar a  $2 mg/24 h$  <sup>(1-4,63,64)</sup>.

## TRATAMIENTO

El tratamiento de la intoxicación ocupacional por arsénico se hace con quelantes. El quelante es un "compuesto químico que contiene un ión metálico conectado por medio de uniones coor-

denadas con 2 o más iones no metálicos en la misma molécula" <sup>(2-4,65)</sup>. Actúa 'secuestrando' al tóxico mediante una reacción tal, que sin unirse a él forma un compuesto liposoluble y atóxico de fácil excreción <sup>(1-4)</sup>. Los quelantes más usados para tratar la intoxicación arsenical, son:

### 1. BAL (*British Anti Lewisite*), dimercaprol, ácido 2,3-dimercaptopropanol.

El dimercaptopropanol o *British Anti Lewisite* (BAL) neutraliza al tóxico porque el átomo de As tiene una vacante d-orbital a la que se unen 2 electrones del átomo de S del BAL y forman un complejo de valencia superior. En reacción continua este nuevo complejo 'consume' un átomo de arsénico cada vez, por lo que siempre será menor la cantidad disponible del tóxico para unirse a los receptores proteicos y de esta manera el BAL neutraliza al arsénico. La acción del dimercaprol es de carácter lipófilo; por eso, si se supera la dosis óptima, es dañino para el SNC. Sin embargo se le sigue empleando con éxito en esta intoxicación <sup>(1-4,32,58,65)</sup>.

El criterio clínico para usar BAL en esta intoxicación ocupacional es la presencia de síntomas generales y  $As-U > 100 \mu g/g$  creatinina, o síntomas gastrointestinales severos más condición clínica inestable <sup>(2-4,66)</sup>.

- Vía de administración: intramuscular.
- Dosis:  $3 mg/kg/4$  horas por 2 días y después cada 12 horas por 7 días más.
- Efectos secundarios: son frecuentes y se les observa hasta en 50% de los casos. Se deben a liberación de histamina, por lo que se puede presentar fiebre, hipertensión, taquicardia, convulsiones, además de ocasionar dolor en zona de la inyección <sup>(1,3,32,38)</sup>.
- Contraindicaciones: Pacientes con déficit de glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa, por el riesgo de hemólisis

intravascular. También, en alérgicos al maní, pues el vehículo es aceite de maní <sup>(1-4,32)</sup>.

### 2. DMSA, *Succimer*<sup>R</sup>: ácido 2,3-dimercaptosuccínico.

Quelante de acción análoga al dimercaprol, de uso oral, quela al arsénico y es menos tóxico <sup>(67)</sup>.

- Indicaciones: vía oral  $10 mg/kg/8$  horas durante 5 días y luego  $20 mg/kg/día/12$  horas durante 14 días más. Ventajas sobre el BAL: menor toxicidad y no aumenta la excreción de Fe, Cu o Zn, por lo que se puede administrar en déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa sin producir hemólisis <sup>(4)</sup>.
- Efectos secundarios: malestar general, síntomas gastrointestinales, elevación transitoria de enzimas hepáticas, anemia, neutropenia y reacción de hipersensibilidad con fiebre, urticaria y *rash* cutáneo <sup>(68)</sup>.

### 3. DMPS, *Dimaval*<sup>R</sup>, ácido 2,3-dimercapto-1-propanosulfónico.

Quelante similar al DMSA, de acción hidrófila y por tanto con menos efectos secundarios <sup>(69,70)</sup>.

### 4. D-penicilamina, *Cuprimine*<sup>R</sup>, *Depen*<sup>R</sup>, $\beta, \beta$ -dimetilcisteína.

Actúa aumentando la excreción urinaria del tóxico. No se conoce lugar ni mecanismo de acción; se le asocia con manifestaciones alérgicas y efectos teratogénos y a su isómero L con neuritis óptica; estos efectos limitan su uso.

- Presentación: cápsulas de 125 y 250 mg.
- Administración: vía oral de 25 a  $35 mg/kg/día$  en dosis divididas. Se usa en lugares donde no se dispone de otros quelantes <sup>(71,72)</sup>.

El uso de quelantes ha sido revisado por la ACGIH y la OSHA y recomiendan su uso con las limitaciones especificadas para cada cual <sup>(61,73,74)</sup>.

## VIGILANCIA DEL TRABAJADOR EXPUESTO

La vigilancia de la población trabajadora expuesta al arsénico se lleva a cabo de acuerdo a nuestras leyes, y a normas internacionales, en un "Programa de Control de la Exposición al Arsénico" implementado por la Empresa para garantizar la vigilancia médico-ocupacional al trabajador <sup>(57,58,60-62)</sup>.

El Programa debe comprender como mínimo:

### 1. Examen clínico semestral

Se involucrará a los órganos y sistemas de mayor importancia y los más asequibles al examen para vigilar la exposición ocupacional:

- Piel: dermatitis, melanosis, queratosis.
- Sistema neuromuscular: además del examen, usar electromiografía para descartar neuropatía.
- Sistema cardiovascular: indicar EKG.
- Hígado: frente a hepatomegalia o hepatoesplenomegalia sospechar de angiosarcoma.
- Rinoscopia: buscar ulceración o perforación del tabique <sup>(1,3,58,59)</sup>.

### 2. Dosaje semestral de arsénico urinario:

Técnica de acopio de la muestra para dosaje de As en orina: se recomienda hacer la recolección en un recipiente de polietileno lavado con ácido nítrico al 5%. Se debe hacer al finalizar la jornada laboral semanal y previa higiene personal. Recolectar una muestra de orina de 24 horas, separar de ella 100 mL para el análisis. A fin de evitar contaminación cruzada, hacer la recolección en un puesto de salud apartado del lugar de trabajo. Si la muestra no es analizada inmediatamente, refrigerarla durante todo el lapso que tarde su llegada al laboratorio; y si el análisis va ser diferido por largo tiempo -hasta seis

meses-, conservar debajo de -20°C. El método recomendado para cuantificar el As urinario es absorción atómica con horno de grafito <sup>(4,5,60-62)</sup>.

### 3. Examen semestral de pruebas para ayuda diagnóstica:

- Hemograma: anemia, leucopenia y trombocitopenia.
- Examen de función respiratoria: Espirometría de patrón obstructivo.
- Radiografía de pulmones: si hay signos bronquíticos, indagar por cáncer broncopulmonar primitivo.
- Hepatograma y ecografía hepática para detección precoz de angiosarcoma <sup>(1-4,32)</sup>.

## MANEJO DEL ARSENICISMO OCUPACIONAL.

En general, la Ley provee protocolos para que Salud Ocupacional evalúe y maneje al trabajador expuesto. Los criterios para aplicar esta acción preventiva <sup>(58,59,60-61,76)</sup> siempre han de ir ligados a la evaluación ocupacional al trabajador y al ambiente laboral:

### Si el As en orina es > 35 ug/g de creatinina pero sin clínica positiva:

- Considerar la evaluación o reevaluación del ambiente laboral y de las condiciones de trabajo.
- Establecer o reforzar la capacitación educativa para potenciar las normas de higiene personal, además del uso adecuado y permanente del equipo de protección personal (EPP).
- Nuevo control de As-U a los 30 días. Si persisten valores altos, indicar separación temporal de la exposición <sup>(76)</sup>. Cuando los indicadores vuelvan a los valores permisibles, recomendar retorno a su labor y mantener vigilancia estricta de las condiciones de trabajo (As ambiental). Luego, control biológico trimestral durante un año.

- Si el As-U se mantiene < 35 ug/g creatinina y se acompaña de mejoría clínica, retornar a control semestral.

Si el arsénico en orina es > 35 ug/g de creatinina y existe cuadro clínico positivo más alteraciones menores en los exámenes de apoyo diagnóstico:

En el cuadro clínico presencia de trastornos digestivos, conjuntivitis, irritación de las vías respiratorias, hiperpigmentación, parestesias o mialgias. Si hay signos iniciales de alteración neuromuscular, indicar EMG. En laboratorio, alteraciones del hemograma y las plaquetas. Verificar hepatograma.

En este caso, el ocupacionista de la Empresa debería:

- Evaluar el medio ambiente laboral y de ser necesario indicar corrección de probables condiciones de trabajo deficientes y junto a Higiene Industrial sugerir mejoras en el proceso productivo y en las prácticas de Higiene y Seguridad; en tercer lugar, vigilar que el trabajador use adecuada y permanentemente EPP y recomendarle higiene personal estricta.
- Realizar control clínico y de laboratorio hasta verificar que las alteraciones habidas hayan mejorado y entonces evaluar la posibilidad de retorno al trabajo o en caso contrario, indicar reubicación laboral en áreas de trabajo 'limpias' de As <sup>(76)</sup>.
- Si el trabajador retorna a su labor habitual, realizar control mensual y luego cada 3 meses.
- Si continúa la mejoría clínica y de laboratorio, volver a control semestral <sup>(58,59)</sup>.

Cuando el arsénico en orina es > 35 ug/g de creatinina, hay cuadro clínico positivo y alteraciones significativas y persistentes en alguno de los exámenes complementarios.

En clínica trastornos digestivos; problemas respiratorios, ulceración o perforación del tabique; conjuntivitis; piel hi-

perpigmentación, leucomelanodermia; parestesias o mialgias. Espirometría patrón obstructivo. En laboratorio alteraciones significativas del hemograma y de plaquetas. Verificar hepatograma. Si existen síntomas de neuromiopatía indicar EMG.

Con estos hallazgos, el ocupacionista de la Empresa, de acuerdo a Ley <sup>(57,58)</sup> sobre enfermedad profesional, debería:

- En conjunto con Higiene Industrial y Operaciones evaluar el medio ambiente laboral para verificar posibles condiciones de trabajo deficientes respecto a la exposición y plantear a la empresa mejore el proceso productivo, su ventilación, p. ej., y las prácticas de higiene, así como el uso adecuado, permanente y vigilado del EPP. Recomendar al trabajador higiene personal estricta que incluya recorte de cabello.
- Realizar control clínico y de laboratorio hasta corregir las alteraciones detectadas y de considerar necesario, dar tratamiento con quelantes.
- De acuerdo al resultado del tratamiento, si mejoran los indicadores debería recomendar a la Empresa la Reinserción laboral del trabajador. Si no hay mejoría, la recomendación debe ser la Reconversión laboral, que dependerá de la presencia de otros tóxicos en el nuevo puesto <sup>(76)</sup>.
- Aún cuando el trabajador sea reubicado definitivamente en otro puesto laboral, debe seguir con los controles trimestrales de As-U <sup>(1-4,58)</sup>.

## INTOXICACIÓN AGUDA

La intoxicación aguda por As resulta casi siempre de un intento de suicidio u homicidio y no se ha descrito en exposición ocupacional. La vía de ingreso es digestiva. Los síntomas pueden variar con el tipo y estado químico del compuesto ingerido, edad, condición física, duración de la exposición y sobre todo por la dosis; su aparición puede ser muy rápida o demorar hasta 10 horas <sup>(2,4)</sup>.

En el cuadro clínico, los síntomas y signos se inician con dolor abdominal, erosión de mucosas, disfagia, vómitos, diarrea sanguinolenta; en riñón oliguria, daño tubular y glomerular, uremia; en corazón alteración del segmento ST-T y prolongación de QT, fibrilación, taquicardia ventricular atípica; en vías respiratorias rinofaringitis, traqueo-bronquitis; mialgias. Sin embargo, lo más conspicuo del cuadro es la sintomatología neurológica: fiebre, temblores y estupor; si hay convulsiones, el colapso generalmente precede a la muerte en estado comatoso <sup>(27)</sup>.

Para el tratamiento es fundamental la rapidez de su inicio, que dependerá de la identificación del veneno y de las medidas de apoyo y soporte vital con que se cuente. En la intoxicación aguda se emplea BAL, DMSA o DMPS a la misma dosis que para intoxicación ocupacional <sup>(1-4,25,27,38,74)</sup>.

## ARSINA

La arsina es un compuesto arsenical gaseoso sin color, de suave olor alíaceo no irritante, 2,5 veces más densa que el aire. Su mecanismo de acción es diferente al de otros arsenicales, pues actúa como veneno hemolítico cuyo *exitus* es taponamiento e insuficiencia renal por obstrucción de los *túbuli* con los moldes de hemoglobina formados en la hemólisis y por lo general se salda con la muerte. El sustrato de la acción bioquímica de la arsina es su afinidad por el glutatión, un péptido compuesto por ácido glutámico y cistina, que hace posible el mecanismo de bomba de potasio del hematíe para mantener la integridad de la membrana; cuando se daña este mecanismo, hay fuga de electrolitos y el eritrocito se edematiza y rompe, condicionando la hemólisis <sup>(1-4,22)</sup>.

Los signos y síntomas de intoxicación por arsina son referidos principalmente a la hemólisis que se desarrolla tras un corto período de latencia, dependiente de la intensidad de la exposición. Se ha descrito casos sobreagudos con alto índice de mortalidad: la inhalación de

250 ppm son letales al instante, igual que la exposición entre 25 y 50 ppm durante 30 minutos, tal como son mortales 10 ppm en mayor tiempo. El principal riesgo en metalurgia es la liberación accidental del gas <sup>(22,32)</sup>. Así, la arsina es letal y no debería existir exposición ocupacional.

Sin embargo hoy, debido al uso del arseniuro de galio, los organismos internacionales de salud y seguridad dan los siguientes valores máximos exposición a arsina: PEL de OSHA 0,05 ppm/8h/5d semana y TLV de ACGIH 0,005 ppm promedio ponderado 8h/5d semana; ambas recomiendan que tan solo con la mitad de esos límites y aún en ausencia de síntomas se examine al trabajador y se indique los siguientes exámenes: grupo sanguíneo; sangre oculta en orina; hemoglobina, hemoglobina libre en plasma, hemoglobina en orina; creatinina; bilirrubinas; nitrógeno ureico en sangre (BUN) y radiografía de pulmones, en ese orden de prioridades <sup>(22,61)</sup>.

Cuando la exposición es mayor al TLV, el cuadro se caracteriza por hemólisis aguda, progresiva y masiva. Al inicio hay hemoglobinuria indolora acompañada de trastornos gastrointestinales, náuseas y vómitos, luego se adiciona dolor abdominal tipo cólico y, en exposición sobreaguda e intensa, ictericia, oliguria, anuria y depresión de médula ósea. Si el trabajador sobrevive, puede desarrollar neuropatía periférica persistente <sup>(1-3,22)</sup>.

Para el diagnóstico diferencial, si no se conoce de la exposición a arsina, considerar que la hemólisis se puede deber también a contacto a otros agentes químicos industriales como la estibina y que otros fármacos, igual, pueden causar anemia inmuno hemolítica secundaria <sup>(1,4)</sup>.

En la evolución es crítico preservar la función renal y ante la evidencia de hemólisis aguda alcalinizar la orina con bicarbonato de sodio de 50 a 100 mEq en dextrosa al 5% administrado a una velocidad de formación de orina de 1,5 a 2 mL/min y considerar la administración de manitol o furosemda. De



presentarse descenso rápido del hematocrito a menos de 35 acompañado de hemoglobina libre en plasma  $>1,5$  g/dL, considerar la ex-sanguíneo-transfusión y, consultando con un toxicólogo, preparar diálisis para el caso de insuficiencia renal. Controlar BUN, creatinina y balance hídrico estricto, pues la insuficiencia renal puede ocasionar desbalance agudo. En general siempre hay riesgo de *shock*, que debe ser tratado rápida y adecuadamente <sup>(1-4)</sup>.

Para el tratamiento etiológico no existe antídoto eficaz, pero si se conoce que la arsina es el tóxico causante, en los primeros instantes de postexposición indicar dimercaprol, eficiente solo si es administrado tempranamente y antes que el gas alcance al hematíe. Luego que el hematíe es alcanzado, solo queda considerar la ex sanguíneo-transfusión <sup>(1-4)</sup>.

## HACRE

El HACRE, hidroarsenicismo crónico regional endémico, es una enfermedad ambiental presente en ciertas regiones de los Andes australes de Sudamérica. Los afectados viven principalmente en poblaciones rurales dispersas o periurbanas. Se calcula que alrededor de 100 millones de personas están en riesgo en Asia; en América Latina, la población en riesgo supera los 14 millones de habitantes, con alta incidencia en Argentina (alrededor de 4 millones de personas), Chile, El Salvador, México, Nicaragua y EE UU <sup>(24)</sup>.

La enfermedad es causada por ingesta de agua que ha atravesado formaciones geológicas con alto tenor de sales arsenicales inorgánicas, las que por solubilización o lixiviación transfieren el As a esta agua que llena los acuíferos, de donde mediante pozos o directamente se le extrae para consumo por las poblaciones aledañas que se exponen así al As por tiempo prolongado. Además, en algunas zonas del Perú, como la cuenca alta del río Mantaro y otras, también existe este riesgo por la presencia de arsénico en las aguas de ríos, ría-

chuelos o puquiales contaminados por la industria minero metalúrgica <sup>(23)</sup>.

El doctor A. Ayerza describió el HACRE a comienzo del sXX en Bell Ville, Córdoba, Argentina, y le llamó Enfermedad de Bell Ville. En estas zonas, el agua llega a contener hasta 3,0 mg/L de iAs; la OMS recomienda máximo 0,01 mg/L (10 ppb) para el agua de consumo humano <sup>(2,24,77,78)</sup>.

La enfermedad tuvo su acmé en la década de los pasados 70's cuando, frente a una vasta sequía, el Banco Mundial y la UNICEF destinaron fondos para perforar pozos y dotar de agua principalmente a las poblaciones asiáticas que morían por tal sequía. La sed se palia, pero luego de varios años de consumir agua de pozo estas poblaciones comienzan a presentar signos y síntomas de exposición crónica al As. Al investigar la etiología, efectivamente, se detecta presencia de As en el agua de consumo. Los organismos internacionales de salud que estudian el problema, concluyen que "las poblaciones sufren una forma especial de intoxicación crónica por As" y que "la toxicidad del arsénico no había sido considerada al momento de evaluar la salubridad de esas aguas de pozo". Este episodio de envenenamiento es considerado como la intoxicación masiva más grande a nivel mundial, no superada ni por Chernobyl <sup>(77)</sup>.

Los síntomas del HACRE se caracterizan por una secuencia de trastornos dermatológicos que incluyen hiperhidrosis, hiperqueratosis palmo plantar y leucomelanodermia. Con el tiempo, las lesiones se agrietan y se tornan dolorosas hasta la incapacidad y llegan a malignizarse. En adición a este cáncer, las poblaciones expuestas pueden presentar otros cánceres en vejiga, pulmón, hígado y riñón u otra patología atribuible al As, como EPOC, bronquitis crónica y bronquiectasias; fibrosis portal no cirrótica; polineuropatía; hipertensión arterial, enfermedad vascular periférica, alteraciones del EKG o diabetes mellitus. En niños se le ha asociado a discapacidad del desarrollo

cognitivo, alteraciones psicológicas y del habla, también retraso mental. En la gestación se describe aumento de la mortalidad fetal y neonatal, así como peso bajo al nacer.

En cuanto a tratamiento, en casos severos sirven las pautas establecidas para la exposición ocupacional y también la prevención, no consumiendo aguas contaminadas con As; es la medida racional y técnica para el control del HACRE <sup>(24,77,78)</sup>.

## BLACKFOOT

Es una severa enfermedad vascular periférica de las pequeñas arterias de miembros inferiores, cuyo resultado es gangrena progresiva. Su causa es insuficiencia arterial subclínica con hipercoagulabilidad en la microcirculación que lesiona el endotelio arterial por proliferación de células musculares lisas.

El nombre lo da la apariencia oscura de los pies del paciente. Su etiología aún es materia de estudio, pues se ha atribuido, además del arsénico del agua de pozo, al ácido húmico de la tierra de cultivo que lo contiene naturalmente o que ha sido enriquecida con él.

En todo caso, tiene mayor incidencia en áreas endémicas de HACRE principalmente en la costa suroeste de Taiwán <sup>(2,79)</sup>.

En conclusión, la respuesta a las cuestiones planteadas al inicio la encontramos, en parte, en el 'ciclo del arsénico' propuesto por Frost. Este esquema concibe un sistema natural cerrado de eventos biogeoquímicos secuenciales donde el arsénico es constantemente reducido y transformado, hecho que el sapiens ha modificado poco produciendo concentraciones altas solo en lugares puntuales. Es evidente que en el balance final la naturaleza restablece el equilibrio entre bioceno y biotopo. Así, en líneas generales, la vida humana no se ha visto afectada. Lo cual no es óbice para que consideremos al arsénico como un problema de Salud Pública

ca y Ocupacional, presente y solapado en la industria y en la vida diaria. En Salud Ocupacional, es impostergable establecer técnicas normalizadas propias para su valoración en el ambiente laboral y en el trabajador. En Salud Pública reiterar interrogantes no zanjadas para precisarles respuesta, por ejemplo, ¿por qué las poblaciones de trabajadores metalúrgicos en la gran altura de los Andes expuestas concomitantemente al arsénico y a dosis altas de radiación ultravioleta, otro cancerígeno, no desarrollan cáncer de piel?

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Klaassen CD & Watkins JB. Eds. Casarett and Doull's Essentials of Toxicology 2th ed. McGraw-Hill; 2010.
- Richards IS. Principles and Practice of Toxicology in Public Health. MA: Jones and Bartlett Publishers. 2007.
- Zenz C, Ed. Occupational medicine. Principles and practical applications. 3th Ed. Chicago: Mosby. 1994.
- Ellenhorn's Medical Toxicology: Diagnosis and Treatment of Human Poisoning. 2nd Ed. Baltimore: Williams Wilkins. 1997.
- Adams P. Ed. Hunter's diseases of occupations. 9th Ed. Oxford University Press; 2000.
- Agricola G. De Re Metallica, Basel; 1556.
- Frost DV. Arsenicals in biology: retrospect and prospect. Fed Proc. 1967; 26:194-208.
- Hutchinson J. On some examples of arsenic-Kerasotes of the skin and arsenic cancer, Trans Pathol Soc (London). 1888;39:352-63.
- Vilensky JA, Redman K. British anti-lewisite (Dimercaprol): an amazing history. Ann Emerg Med Mar. 2003;41(3):378-83.
- Kulp TR, Hoeft SE, Asao M, Madigan MT, Holibaugh JT, et al. Arsenic(III) fuels anoxygenic photosynthesis in hot spring biofilms from Mono Lake, California. Science. 2008;321(5891):967-70.
- Done AK, Peart AJ. Acute toxicities of arsenical herbicides. Clin Toxicol. 1971;4:343-55.
- Abernathy OC, David J, Thomas DJ, Calderon RL. Risks health on assessment of arsenic. J Nutr. 2003;133(5):1536S-1538S.
- Nordenson I, Beckman G, Beckman L, Nordström S. Occupational and environmental risks in and around a smelter in northern Sweden. Hereditas. 1978;88:47-50.
- Ramírez AV, Castillo EC. Exposición ocupacional al arsénico en la industria minera metalúrgica del cobre en el Perú. Rev Bras Saúde Ocupacional. 1997;23(85-86):21-30.
- Lasgerkvist BJ, Zetterlund B. Assessment of exposure to arsenic among smelter workers: a five year follow up. Am J Ind Med. 1994;25:377-88.
- Grosz AE. A preliminary geochemical map for arsenic in superficial materials of Canada and the USA. Applied Geochemistry. 2004;19:257-60.
- Rossmann T. Arsenic. En: Rom W. & Markowitz S. Eds. Environmental and Occupational Medicine. 4th Ed. PA: Lippincott Williams & Wilkins. 2007;1006-17.
- Lauwerys R. & Hoet P. Eds. Industrial Chemical Exposure: Guidelines for Biological monitoring, 2nd Ed. Boca Raton, FL: Lewis Publishers. 1993.
- Chappell WR, Abernathy CO & Cothern CR. Eds. Arsenic: Exposure and Health. Northwood, England: Science and Technology Letters Publishers. 1999:21-9.
- Donohue JM, Abernathy CO. Exposure to inorganic arsenic from fish and shellfish. En: Chappell WR, Abernathy CO, Calderon RL Eds. Arsenic Exposure and Health Effects. Amsterdam: Elsevier. 1999:89-98.
- Rose M, Lewis J, Langford N, Baxter M, Origgi S, Barber M, et al. Arsenic in seaweed- Forms, concentration and dietary exposure. Food Chem Toxicol. 2007;45(7):1263-7.
- ATSDR. CDC. USA Gov. Medical Management Guidelines for Arsenic (AsH<sub>3</sub>) 2007, Updated 2012. Disponible en: <http://www.atsdr.cdc.gov/MMG/MMG.asp?id=1199&tid=278>. Accedido Oct 2012.
- El Comercio. Perú, pág. A10. Salud detecta metales pesados en agua que utiliza población de Junín. 25 setiembre 2012. Disponible en: <http://www.cepes.org.pe/notiagro/sites/default/files/DEC-25092012%20-%20EI%20Comercio%20-%20Regiones%20-%20pag%2010.pdf>. Accedido nov 2012
- Epidemiología del HACRE en la República Argentina. Estudio colaborativo multicéntrico. Secretaría Ambiente y Desarrollo sustentable. Ministerio de Salud. 2007. Disponible en: [http://www.ambiente.gov.ar/archivos/web/UniDA/File/libro\\_hidroarsenismo\\_completo.pdf](http://www.ambiente.gov.ar/archivos/web/UniDA/File/libro_hidroarsenismo_completo.pdf). Accedido Nov. 2012
- Gorby MS. Arsenic poisoning. West J Med. 1988;149:308-15.
- Bleecker M. Toxic peripheral neuropathy. En: Rom W and Markowitz S, eds. Environmental and Occupational Medicine, 4th Ed. PA: Lippincott Williams & Wilkins. 2007:643.
- Sanz P, Corbella J, Nogues S, Munne P, Rodríguez-Pazos M. Rhabdomyolysis in fatal arsenic trioxide poisoning. JAMA. 1989;261:3271.
- Caciari T, Capozella A, Tomei F, Nieto HA, DeSio S, Montouri L, Schiavino MP, Andreozzi G, Fiaschetti M, Tomei G, Ciarrocca M. Arsenic and peripheral blood count in workers exposed to urban stressors. Clin Ter. 2012;163(5):293-302.
- Agency for Toxic Substances Disease Registry. Toxicological Profile for Arsenic 2007, United States Public Health Service. Atlanta. USA 2007. Disponible en: <http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp2.html>. Accedido oct. 2012.
- Rudge CV, Rollin HB, Nogueira CM, Thomasen Y, Rudge MC, Odland JO. The placenta as a barrier for toxic and essential elements in paired maternal and cord blood samples of South African delivering women. J Environ Monit. 2009;11(7):1322-30.
- Styblo M, Del Razo LM, Vega L, Germolec DR, LeCluyse EL, Hamilton GA, Wang C, Cullen WR, Thomas DJ. Comparative toxicity of trivalent and pentavalent inorganic and methylated arsenicals in human cells. Arch Toxicol. 2000;74:289-99.
- Rosenstock L. Textbook of clinical occupational and environmental medicine. 2nd Ed. W.B.Saunders & Co; 2005.
- Offergelt JA, Roels H, Buchet JP, Boeckx JP, Lawreys R. Relation between airborne arsenic trioxide and urinary excretion of inorganic arsenic and its methylated metabolites. Br J Ind Med. 1992;49:397-3.
- Concha G, Vogler G, Nermell B, Vahter M. Intra-individual variation in the metabolism of inorganic arsenic. Int Arch Occup Environ Health. 2002;75:576-80.
- Gresser MJ. ADP-arsenate, formation by submitochondrial particles under phosphorylating conditions. J Biol Chem. 1981;256(12):5981-3.
- Chouchang S, Souw ET. In vitro effect of arsenical compounds of glutathione-related enzymes. Chem Res Toxicol. 2001;14:517-22.
- Miller WH Jr, Schipper HM, Lee JS. Mechanisms of action of arsenic trioxide. Cancer Res. 2002;62:3893-903.
- Rom N, Markowitz B. Environmental and Occupational Medicine. PA: Lippincott Williams & Wilkins. 2007.
- Elmariah SB, Anolik R, Walters RF, Rosenman K, Pomeranz MK, Sanchez MR. Invasive squamous-cell carcinoma and arsenical keratoses. Dermatol Online J. 2008;14(10):24.
- Yu HS, Liao WT, Chai CY. Arsenic carcinogenesis in the skin. J Biomed Sci. 2006;13(5):657-66.
- Yeh S, How SW, Lin CS. Arsenical cancer of skin histologic study with special reference to Bowen's Disease. Cancer. 1968;21(2):312-39.
- Hafeman DM, Ahsan H, Louis ED. Association between arsenic exposure and a measure of subclinical sensory neuropathy in Bangladesh. Occup Environ Med. 2005;47:778-84.
- Chen CJ, Chuang YC, You SL, Lin TM, Wu HY. A retrospective study on malignant neoplasms of bladder, lung, and liver in blackfoot disease endemic area in Taiwan. Br J Cancer. 1986;53:399-405.
- Falk H, Caldwell GG, Ishak KG. Arsenic related hepatic angiosarcoma. Am J Ind Med. 1981;2:43-50.
- Vahter M. Mechanisms of arsenic biotransformation. Toxicology. 2002;181:211-7.
- IARC Monograph Volume 100: A review of human carcinogens—Part C: metals, arsenic, dusts, and fibers. 2011.
- Ott MG, Holder BB, Gordon HL. Respiratory cancer and occupational exposure to arsenicals. Arch Environ Health. 1974;29:250-5.
- Pinto SS, Bennet BM: some effect of arsenic trioxide exposure mortality. Arch Environ Health. 1963;7:583-91.
- Rencher AC, Carter MW, McKee DW. A retrospective epidemiology study of mortality at a large Western Copper Smelter. J Occup Med. 1977;19:754-8.
- Lin S, Del Razo LM, Styblo M, Wang C, Cullen WR, Thomas DJ. Arsenicals inhibit thioredoxin reductase in cultured rat hepatocytes. Chem Res Toxicol. 2001;14:305-11.
- Valenzuela OL, Borja AVH, GarcíaVGG, Cruz GM, García ME, Calderon AE, et al. Urinary trivalent methylated arsenic species in a population chronically exposed to inorganic arsenic. Environ Health Perspect. 2005;113(3):250-4.
- Vigo JB, Ellzey JT. Effects of arsenic toxicity at the cellular level: a review. Texas J Microscopy. 2006;37(2):45-9.
- Warner ML, Moore LE, Smith MT, Kalman DA, Fanning E & Smith AH. Increased micronuclei in exfoliated bladder cells of individuals who chronically ingest arsenic-contaminated water in Nevada. Cancer Epidemiology, Biomarkers Prevention. 1994;3(7):583-90.
- Mass MJ, Tennant A, Roop BC, Cullen WR, Styblo M, Thomas DJ, Kligerman AD. Methylated trivalent

- arsenic species are genotoxic. *Chemical Research in Toxicology*. 2001;14(4):355-61.
55. Yamanaka K, Hayashi H, Tachikawa M, Kato K, Hasegawa A, et al. Metabolic methylation is a possible genotoxicity-enhancing process of inorganic arsenics. *Mutation Research*. 1997;394(1-3):95-101.
  56. Occupational Safety and Health Administration. Inorganic arsenic. En: *Workplace Atmospheres. Sampling and Analytical Methods* OSHA ID 105, 2007. Disponible en: <http://www.osha.gov/dts/sltc/methods/inorganic/id105/id105.html>. Accedido enero 2013.
  57. Norma Técnica Peruana 122.003:1974. Metales no ferrosos. Método para determinar el contenido de arsénico y antimonio. CID INDECOPI, 1ª ed. 1974. Revisada el 2012. Disponible en: [http://bvirtual.indecopi.gob.pe/wcircuitu/query.exe?cod\\_user=wwwcircuitu&key\\_user=wwwcircuitu&base=02&periodo=1&fmt=01&nreg=20&idioma=all&boolexp=ARSENICO&trunca=%24%2F\(76%2C77\)](http://bvirtual.indecopi.gob.pe/wcircuitu/query.exe?cod_user=wwwcircuitu&key_user=wwwcircuitu&base=02&periodo=1&fmt=01&nreg=20&idioma=all&boolexp=ARSENICO&trunca=%24%2F(76%2C77)). Accedido enero 2013.
  58. RM 389-2011-MINSA. Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento de la Intoxicación por Arsénico. Ministerio de Salud. Lima. Perú. 2011.
  59. RM 312-2011-MINSA. Protocolos de Exámenes Médico-ocupacionales y Guías de Diagnóstico de los exámenes médicos obligatorios por actividad. Dirección General de Salud Ambiental. Ministerio de Salud. Lima. Perú. 2011.
  60. Occupational Safety and Health Administration. Inorganic arsenic. En: *Workplace Atmospheres. Sampling and Analytical Methods*, OSHA ID 105, 2007. Disponible en: <http://www.osha.gov/dts/sltc/methods/inorganic/id105/id105.html>. Accedido: enero 2013.
  61. American Conference of Governmental Industrial Hygienists. ACGIH. Documentation of TLV for Chemical Agents and Biological Exposure Indices. Signature Publications. Cincinnati. 2012.
  62. Ramírez AV. Biomarcadores en monitoreo de exposición a metales pesados. *An Fac med*. 2006;67(1):49-55.
  63. World Health Organization. Arsenic and arsenic compounds, 2nd Ed. *Environmental Health Criteria* 224. Geneva 2001. Disponible en: <http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc224.htmB>. Accedido octubre 2012.
  64. Donohue JM, Abernathy CO. Exposure to inorganic arsenic from fish and shellfish. En: Chappell WR, Abernathy CO, Calderon RL. Eds. *Arsenic Exposure and Health Effects*. Amsterdam: Elsevier. 1999:89-98.
  65. Micromedex T. Dimercaprol. En: *MICROMEDEX Healthcare Series* 2000. Greenwood Village. USA. 2000.
  66. Kalia KF. Strategies for safe and effective therapeutic measures for chronic arsenic and lead poisoning. *J Occup Health*. 2005;47(1):1-21.
  67. Kosnett MJ, Becker CE. Dimercaptosuccinic acid: utility in acute and arsenic poisoning. *Vet Hum Toxicol*. 1988;30:369.
  68. Shum S, Whitshead J, Vaughan L, Shum S & Hale T. Chelation of organoarsenate with dimercaptosuccinic acid. *Vet Hum Toxicol*. 1995;37:239-42.
  69. Moore DF, O'Callaghan CA, Beriye G, Ogg CS, Davies HA, House IM, Henry JA. Acute arsenic poisoning: absence of polyneuropathy after treatment with 2-3 dimercaptopropanesulphonate (DMPS). *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1994;57:1133.
  70. Guha-Mazumder DN, De BK, Santra A, Ghosh N, Das S, Lahiri S, Das T. Randomized placebo-controlled trial of 2,3-dimercapto-1-propanesulphonate (DMPS) in therapy of chronic arsenic. *J Toxicol Clin Toxicol*. 2001;39:665-74.
  71. Grasedyck K. D-penicillamine-side effects, pathogenesis and decreasing the risks. *Z Rheumatol*. 1988;47:17-9.
  72. Ferrer A. Intoxicación por metales. *An Sis San Navarra*. 2003;26(Supl.1):141-53.
  73. Occupational Safety and Health Administration. OSHA. Chemical information. Arsenic, inorganic. Revised August 2001. Disponible en: <http://www.osha.gov/SLTC/healthguidelines/arsenic/recognition.html>. Accedido jul 2012.
  74. Mückter H, Liebl B, Reichl FX, Hunder G, Walther U, Fichtl B. Are we ready to replace dimercaprol (BAL) as an arsenic antidote? *Hum Exp Toxicol*. 1997;16:460-5.
  75. Centers for Disease Control and Prevention. Third National Report on Human Exposure to Environmental Chemicals. Biomonitoring results since the 3th Report. Last reviewed March 2009. Disponible en: [http://www.cdc.gov/exposurereport/biomonitoring\\_results.html](http://www.cdc.gov/exposurereport/biomonitoring_results.html). Accedido jul 2012.
  76. Pi J, Yamauchi H, Sun G, Yoshida T, Aikawa H, et al. Vascular dysfunction in patients with chronic arsenosis can be reversed by reduction of arsenic exposure. *Environ Health Perspect*. 2005;113:339-41.
  77. World Health Organization: Arsenic in drinking water: Background document for the development of WHO Guidelines For Drinking-water Quality. 2003.
  78. Proyecto UNESCO: Sobre prevención del hidroarsenismo crónico regional endémico a través del control del contenido de As en el agua de bebida. La problemática del arsénico en aguas subterráneas. Ministerio de Planificación Federal, Inversión Pública y Servicios. Ministerio de Salud y Ambiente de la Nación Argentina. 2004-2005.
  79. Lu FJ. Blackfoot disease: Arsenic or humic acid? *Lancet*. 1990;336:115-6.

---

*Artículo recibido el 3 de junio de 2013 y aceptado para publicación el 13 de julio de 2013.*

*El autor declara que no existen conflictos de interés.*

#### *Correspondencia:*

*Augusto V. Ramírez. MD. OHP*

*American College of Occupational and Environmental Medicine.*

*Director Salud Ocupacional. Clínica Los Fresnos. Los Nogales 179. Cajamarca. Perú.*

*Teléfono 051 076 364 046 Ext. 108*

*Correo: augustovram@yahoo.es*